



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 28 450 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
C 07 F 9/40
C 07 F 9/58
C 07 F 9/6506
A 61 K 31/66
A 61 K 31/675
A 61 K 45/00

⑳ Aktenzeichen: 198 28 450.0
㉔ Anmeldetag: 26. 6. 98
㉕ Offenlegungstag: 30. 12. 99

DE 198 28 450 A 1

㉑ Anmelder:
Jomaa, Hassan, 35398 Gießen, DE

㉒ Vertreter:
H. Lotterhos und Kollegen, 60322 Frankfurt

㉓ Erfinder:
gleich Anmelder

㉖ Entgegenhaltungen:
EP 5 94 857 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉗ Bisphosphonsäuren und deren Derivate enthaltende Arzneimittel zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten sowie von Allergien

㉘ Die Erfindung betrifft die Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien in Kombination mit den für die Behandlung der jeweiligen Autoimmunkrankheiten spezifischen Autoantigenen bzw. mit den für die Behandlung der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen.

Einige Beispiele für die gemäß Erfindung verwendeten Bisphosphonsäuren bzw. deren Derivate sind Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure (AMP), 2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure (AEP), Pamidronsäure, Alendronsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexylden-1,1-bisphosphonsäure (AHP), Amidinomethylen-bisphosphonsäure (AIMP), Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Cimidronsäure, Tiludronsäure. Einige Beispiele für Autoimmunkrankheiten, bei denen Bisphosphonsäuren bzw. deren Derivate eingesetzt werden können, sind Rheumatoide Arthritis, Myathenia gravis, Diabetes mellitus, Uveitis, Sklerodemie.

Die Bisphosphonsäuren oder deren Derivate und die Autoantigene oder Allergene können gleichzeitig oder nacheinander appliziert werden.

Die Zubereitungen der Kombinationen können in fester Form, als Salben, als Lösungen, oder als Sprays angewendet werden.

DE 198 28 450 A 1

5 Die Erfindung betrifft Arzneimittel zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten und von Allergien.

Es ist bekannt, daß Autoimmunkrankheiten, wie Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, Uveitis etc., sowie Allergien, insbesondere Nahrungsmittelallergien, Nickelallergie und Pollenallergien etc. auf eine Fehlreaktion des Immunsystems des Organismus zurückzuführen sind.

10 Es ist weiterhin bekannt, daß aufgrund dieser Fehlreaktionen das Immunsystem körpereigene Substanzen (die Autoantigene) als Fremdkörper auffaßt und dagegen eine Abwehrreaktion entwickelt, die zu einer Schädigung des körpereigenen Gewebes führt. Je nach dem beteiligten Organsystem sind etwa 40 Autoimmunkrankheiten bekannt geworden. Diese Abwehrreaktionen können sich sowohl gegen einzelne Zellbestandteile als auch gegen ganze Zellen bzw. Organe, richten.

15 Allergien beruhen bekanntlich auf einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Substanzen, den Allergenen, die zu einer Überreaktion des Immunsystems führen. Das heißt, daß die Betroffenen auf bestimmte Substanzen (die Allergene) mit spezifischen Symptomen zur Abwehr des Allergens reagieren.

Stand der Technik

20 Versuche, die durch die Fehlreaktionen des Immunsystems erzeugten Autoimmunkrankheiten mit den unspezifisch wirkenden Immunsuppressiva zu behandeln, verliefen völlig unbefriedigend, da mit der Anwendung der Immunsuppressiva eine generelle Hemmung der entzündlichen Reaktionen bis hin zur Ausschaltung großer Teile des Immunsystems bewirkt wird, was das Auftreten vieler Nebenwirkungen, z. B. toxischer Schädigungen, erhöhter Anfälligkeit für Infektionskrankheiten und erhöhter Gefahr des Auftretens bösartiger Erkrankungen zur Folge hat.

25 Dem alternativen Versuch, die mit dem Einsatz der unspezifisch wirkenden Immunsuppressiva verbundenen Nebenwirkungen durch Anwendung einer selektiven Suppression (vgl. Ann. Neurol. 37 Suppl. 1, 87–101) zu vermeiden, wobei gezielt und spezifisch an verschiedenen Stellen der Abwehrreaktion gegen die Allergene oder gegen die Autoantigene eingegriffen wird, war ebenfalls kein voller Erfolg beschieden.

30 Eine dieser Methoden beruht auf der oralen oder der inhalativen Verabreichung der krankheitsspezifischen Autoantigene oder Allergene. Es gelingt zwar auf diese Weise eine Reinduktion der Toleranz des Körpers gegen diese Autoantigene bzw. Allergene zu erzielen bzw. den Körper zu befähigen, die bislang angegriffenen Autoantigene oder Allergene zu tolerieren, die die gesteigerte Immunantwort auslösen. Insgesamt ist aber die Erfolgsrate dieser Desensibilisierung der Patienten begrenzt, weil die Desensibilisierung nicht ausreichend ist (Ann. N. Y. Acad. Sci. 778, 1–27; 35 Ann. N. Y. Acad. Sci. 778, 243–250; Science 261, 1727–1730; Annu. Rev. Med. 48, 341–351).

Der Mechanismus der oralen Toleranz-Reinduktion durch diese Substanzen ist noch nicht gänzlich bekannt. Es ist aber anzunehmen, daß bei der oralen Applikation sowohl das Immunsystem als auch die bakterielle Besiedlung des Magen-Darm-Traktes, die T-Zellen (T-Lymphocyten), insbesondere die $\gamma\delta$ -T-Zellen, eine Rolle spielen (The Journal of Immunology 158, 3610–3618; Res. Immunol. 147, 49–59; Immunology Letters 48, 97–102).

40 Es war jedenfalls völlig überraschend, daß die Reinduktion der mit der oralen oder inhalativen Applikation der krankheitsspezifischen Autoantigene oder Allergene erzielte Toleranz stark gesteigert wurde, wenn die Autoantigene oder Allergene in Kombination mit Bisphosphonsäuren oder deren Derivaten angewandt wurden. Somit können diese Kombinationen mit Erfolg zur Prophylaxe und zur Behandlung der Autoimmunkrankheiten oder Allergien verwendet werden.

45 Die Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie von einigen ihrer Derivate in Arzneimitteln ist bereits bekannt. Bislang ist die mikrobiostatische Wirksamkeit der Bisphosphonsäuren (DE 36 11 522), ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels (DE 25 34 390, DE 25 34 391, DE 33 34 211, DE 34 34 667, DE 27 45 083), die cytostatische Wirksamkeit (DE 34 25 812), ihre lipidsenkende Wirksamkeit (Arzneimittelforschung 46, 759–762) und deren Fähigkeit Immunzellen zu stimulieren (WO 97/38696 A1) bekannt. Weiter ist die Tatsache, daß Bisphosphonsäuren eine immunmodulatorische Wirkung aufweisen (WO 97/38696 A1), bekannt und 50 genutzt worden.

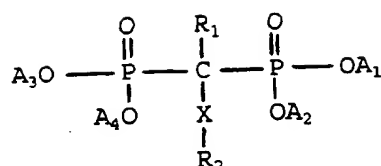
Der Einsatz dieser Verbindungen ist aber mit vielen Nebenwirkungen verbunden, die von der Form der Applikation abhängig sind. Bei der intravenösen Infusion sind dies Fieber, grippeartige Symptome mit Schüttelfrost, Lymphopenie und Thrombozytopenie und bei der oralen Applikation sind es Schluckbeschwerden, Ösophagitis, Ösophagus-Erosionen, Ösophagus-Ulcus, Dysepsien, Durchfall etc. Außerdem erfordert z. B. die orale Behandlung mit Bisphosphonaten 55 relativ große Mengen an Wirkstoff und der Therapieerfolg ist trotzdem unbefriedigend (Drug-Saf. 14, 158–170).

Es war daher keineswegs naheliegend, diese Verbindungsgruppe in Kombination mit Autoantigenen oder Allergenen zur Reinduktion der Toleranz des Körpers gegen die Autoantigene bzw. Allergene zu benutzen.

Darstellung der Erfindung

60 Die Erfindung betrifft somit einen neuen Weg, das bislang ungelöste Problem der Prophylaxe und der Behandlung von Autoimmunkrankheiten und von Allergien mit Hilfe von Arzneimitteln zu lösen, nämlich die bislang zur Behandlung von Autoimmunerkrankheiten und von Allergien benutzten Autoantigene bzw. Allergene in Kombination mit Bisphosphonaten bzw. deren Derivaten einzusetzen.

65 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien, wobei als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel:



(I),

worin

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,

X, das auch weggelassen kann oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen sein kann,

R₁, R₂, die gleich oder verschieden sein können und H, OH, -NH₂, ein substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest oder -SR₃, Cl, und -NR₃R₄ bedeuten, worin

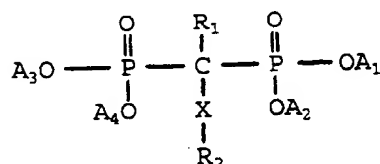
R₃, R₄, die gleich oder verschieden sein können und H, OH, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest bedeuten, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester sowie Salze der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden, in Kombination mit den für die Prophylaxe und für die Behandlung der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen oder in Kombination mit den für die Prophylaxe und die Behandlung der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen verwendet werden, wobei anstelle der jeweiligen Autoantigene oder Allergene auch deren Fragmente oder Derivate sowie die Analoga oder deren Fragmente der Autoantigene oder Allergene verwendet werden können, sofern sie jeweils dieselben immunologischen Eigenschaften wie die entsprechenden Gesamtmoleküle aufweisen, und

wobei die Bisphosphonsäuren oder ihre Derivate und

die Autoantigene oder Allergene, bzw. deren Fragmente, Derivate oder Analoga gleichzeitig oder nacheinander appliziert werden können.

Dabei kann die Verabreichung der Substanzen sowohl synchron als auch zeitlich versetzt durch gleichzeitige oder getrennte Applikation der Wirkstoffe erfolgen.

Aus der Gruppe der Bisphosphonsäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel I wird für die Verwendung zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien, den Bisphosphonsäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel:



(II),

worin

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, einen Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,

R₁ H, OH, NH₂,

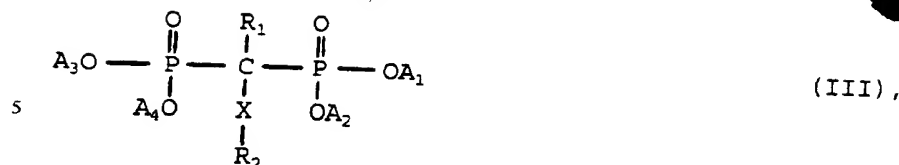
X, das auch weggelassen kann, oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen, mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sein kann,

R₂, H, OH, NH₂, ein Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, oder -SR₃, Cl, und -NR₃R₄ bedeuten, worin

R₃, R₄, die gleich oder verschieden sein können und H, OH, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können bedeuten,

der Vorzug gegeben.

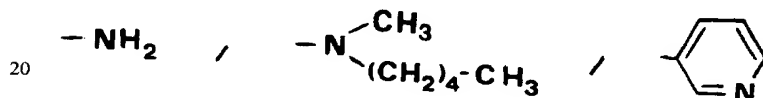
Als besonders wirksam haben sich Bisphosphonsäuren und deren Derivate der allgemeinen Formel:



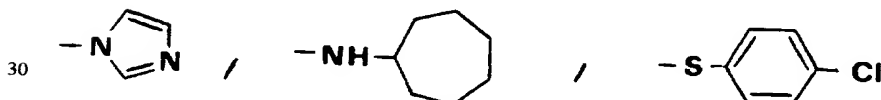
worin

$\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$, die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium $\text{R}_1, \text{H}, \text{OH}$,

X , das auch weggelassen oder $(\text{CH}_2)_{1-5}$, Amidino, R_2 ,



25



bedeuten kann, erwiesen.

Einige Beispiele hierfür sind:

- Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure (AMP),
 - 2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure (AEP),
 - 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure (Pamidronsäure),
 - 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure (Alendronsäure),
 - 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure (AHP),
 - Amidinomethylen-bisphosphonsäure (AIMP),
 - 3-Methylpentylamino-1-hydroxy-propyliden-1,1-bisphosphonsäure (Ibandronsäure),
 - 2-(3-Pyridinyl)-1-hydroxyethyliden-bisphosphonsäure (Risidronsäure)
 - 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethyliden-1,1-bisphosphonsäure (Zoledronsäure), Cycloheptyl-aminomethylendiphosphonsäure (Cimadronsäure),
 - 4-Chlorphenyl-thiomethylen-1,1-bisphosphonsäure (Tiludronsäure) sowie deren Derivate erwiesen.
- Die Prophylaxe und die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und Allergien erfolgt durch kombinierte Anwendung einer Bisphosphonsäure oder ihren Derivaten und einem, die jeweilige Autoimmunkrankheit auslösenden Autoantigenen wie beispielsweise bei

- Multipler Sklerose: mit Myelin Basischen Protein (MBP), weiteren Extrakten aus dem Gewebe des Nervensystems,
- Rheumatoide Arthritis: mit Kollagen des Typs I, II oder III,
- Hashimoto-Thyreoiditis: mit Thyreoglobulin,
- Myasthenia gravis: mit Acetylcholinrezeptorprotein,
- Lupus erythematodes mit DNS,
- Diabetes mellitus: mit Inselzell-Extrakten, Humaninsulin,
- Primär-biliäre Zirrhose: mit Leberextrakten,
- Aktive chronische Hepatitis: mit Leberzellextrakten,
- Adrenalis/Addison-Krankheit: mit Nebennierenrindenextrakten,
- Polymyositis: mit Hautextrakten, Muskelextrakten,
- Dermatomyositis: mit Muskel- und/oder Hautextrakten,
- Autoimmunhämolytische Anämie: mit Extrakten aus Zellen der hämatopoetischen Linie,
- Herzmuskel-, Herzhautentzündung: mit Herzextrakten,
- Sklerodemie: mit Hautextrakten, Hautzellextrakten,
- Uveitis (Phakouveitis, sympathische Ophthalmie): mit Augenlinsenproteinen, S-Antigenen, S-Antigengemischen,
- Pemphigus vulgaris: mit Hautextrakten,
- Pemphigoid: mit Hautextrakten,
- Perniziöse Anämie: mit Magenzellextrakten, Parietalzellextrakten, Intrinsischen Faktor,
- Autoimmune atrophische Gastritis: mit Magenzellextrakten,
- Crohn-Krankheit: mit Darmextrakten,

Colitis ulcerosa: mit Darmextrakten

oder bei Allergien: mit dem allergiespezifischen Allergen.

Als kombinierte Anwendung werden auch die Fälle verstanden, bei denen Autoantigene oder Allergene bereits vorhanden sind. Dazu gehört z. B. Morbus Crohn, bei dem das Autoantigen krankheitsbedingt bereits im Darm vorhanden ist. In diesem Fall müssen bei oraler oder rektaler Applikation nur die Bisphosphonsäuren oder ihre Derivate verabreicht werden. Ebenso entfällt die Verabreichung des Allergens, wenn der Betroffene sich während der Therapie in einer Umgebung befindet, in der das allergiespezifische Allergen bereits vorhanden ist (z. B. zur Pollenflugzeit die Pollen).

Die kombinierte Anwendung kann nicht nur oral, z. B. mittels Tabletten etc., erfolgen, sondern kann beispielsweise auch rektal, inhalativ, durch Auftragen auf Haut oder Schleimhäute oder durch Injektion verabreicht werden. Bevorzugte Anwendungsformen sind die orale und die inhalative Applikation sowie das Auftragen auf Haut oder Schleimhäute.

Von diesen Anwendungsformen hat sich die Inhalation als eine besonders schonende Anwendungsform erwiesen, da bereits mit sehr geringen Mengen an Autoantigenen oder Allergenen und Bisphosphonsäure oder ihren Derivaten eine hohe Wirksamkeit erzielt wird und damit eventuelle Nebenwirkungen der Wirkstoffe gering gehalten werden.

Von den Bisphosphonsäuren und ihren Derivaten werden bevorzugt solche angewandt, die schlecht resorbiert werden, wozu z. B. die Aminobisphosphonsäuren und ihre Derivate gehören.

Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen sind Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärke, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen und so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilicat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parentalen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspensiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Bisphosphonsäuren oder ihre Derivate der Formel (I) eignen sich zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung mit den Autoantigenen oder Allergenen, daher sollten diese Verbindungen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, der Gesamtmenge vorhanden sein. Die Konzentration der Autoantigene oder Allergene soll auch hier 0,1 bis 99,5 Gew.-% betragen.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und dem Autoantigen oder Allergen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch oder Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und in Hohlräumen und Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneter Formulierung erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die er-

findungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien, wie zum Beispiel Kunststoffe (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Die notwendigen Mengen der einzelnen Derivate zur Erzielung des gewünschten Effektes unterscheiden sich sehr stark. Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 2000 mg je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 2000 mg. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Bei der Behandlung von Tieren können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Beispiele

Zur Herstellung von Tabletten in an sich bekannter Weise wird eine Mischung von

1. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Dinatriumsalz	600 mg
Bovines Kollagen Typ II	10 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

2. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

(Mononatriumsalz) $3\text{H}_2\text{O}$	26 mg
Bovines Kollagen Typ II	10 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

3. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Mononatriumsalz $1\text{H}_2\text{O}$	1,125 mg
Bovines Kollagen Typ II	10 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

4. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Dinatriumsalz	600 mg
Myelin Basisches Protein (MBP)	8 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

5. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

(Mononatriumsalz) $3\text{H}_2\text{O}$	26 mg
Myelin Basisches Protein (MBP)	8 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

6. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Mononatriumsalz 1H ₂ O	1,125 mg	
Myelin Basisches Protein (MBP)	8 mg	5
Mannit	400 mg	
Stärke	50 mg	
Magnesiumstearat	10 mg	

verwendet.

Zur Herstellung von Kapseln in an sich bekannter Weise werden

7. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Dinatriumsalz	600 mg	15
Myelin Basisches Protein (MBP)	8 mg	
Proteolipid Protein	15 mg	
Magnesiumstearat	15 mg	20

8. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

(Mononatriumsalz) 3H ₂ O	26 mg	
Myelin Basisches Protein (MBP)	8 mg	25
Proteolipid Protein	15 mg	
Magnesiumstearat	15 mg	

9. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Mononatriumsalz 1H ₂ O	1,125 mg	
Myelin Basisches Protein (MBP)	8 mg	
Proteolipid Protein	15 mg	35
Magnesiumstearat	15 mg	

10. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Dinatriumsalz	600 mg	40
Bovines Kollagen Typ II	10 mg	
Magnesiumstearat	15 mg	

11. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

(Mononatriumsalz) 3H ₂ O	26 mg	
Bovines Kollagen Typ II	10 mg	
Magnesiumstearat	15 mg	50

12. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Mononatriumsalz 1H ₂ O	1,125 mg	
Bovines Kollagen Typ II	10 mg	55
Magnesiumstearat	15 mg	

verwendet, wobei

die vorstehenden Bestandteile miteinander vermischt und dann in eine harte Gelatine kapsel in herkömmlicher Weise eingebracht werden.

Zur Herstellung einer Zubereitung zur Inhalation für eine Dosis von 2 ml werden:

13. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

(Mononatriumsalz) 3H ₂ O	1,3 mg	
Myelin Basisches Protein	15 mg	
β-Cyclodextrinhydrat	7 mg	65

pH 7,2 Phosphatpuffer
zur Injektion geeignetes Wasser;

0,2 ml

14. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

5	Dinatriumsalz	30 mg
	Myelin Basisches Protein	15 mg
	β -Cyclodextrinhydrat	7 mg
	pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
10	zur Injektion geeignetes Wasser;	

15. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

15	Mononatriumsalz $1\text{H}_2\text{O}$	0,25 mg
	Myelin Basisches Protein	15 mg
	β -Cyclodextrinhydrat	7 mg
	pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
20	zur Injektion geeignetes Wasser;	

16. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

25	(Mononatriumsalz) $3\text{H}_2\text{O}$	1,3 mg
	Bovines Kollagen Typ II	10 mg
	β -Cyclodextrinhydrat	7 mg
	pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
30	zur Injektion geeignetes Wasser;	

17. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

35	Dinatriumsalz	30 mg
	Bovines Kollagen Typ II	10 mg
	β -Cyclodextrinhydrat	7 mg
	pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
40	zur Injektion geeignetes Wasser;	

18. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

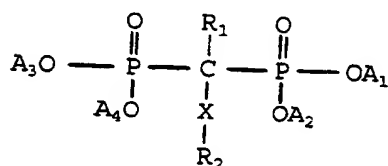
45	Mononatriumsalz $1\text{H}_2\text{O}$	0,25 mg
	Bovines Kollagen Typ II	10 mg
	β -Cyclodextrinhydrat	7 mg
	pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
50	zur Injektion geeignetes Wasser	

verwendet.

Das Bisphosphonat (z. B. Alendronat) und das Autoantigen (z. B. MBP) werden in einer Phosphatpufferlösung gelöst und darin das β -Cyclodextrinhydrat aufgelöst. Die Lösung wird mit zur Injektion geeignetem Wasser auf das gewünschte Volumen aufgefüllt, durch Filtrieren sterilisiert und aseptisch in Behälter, die für Inhalation durch Zerstäubung geeignet sind, gefüllt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel:



worin

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,

X, das auch weggelassen kann oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen sein kann, R₁, R₂, die gleich oder verschieden sein können und H, OH, -NH₂, ein substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest oder -SR₃, Cl, und -NR₃R₄ bedeuten, worin

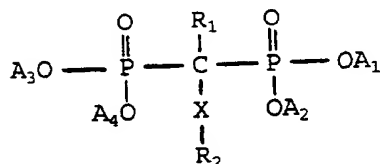
R₃, R₄, die gleich oder verschieden sein können und H, OH, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest bedeuten,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester sowie Salze der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden, in Kombination mit den für die Prophylaxe und für die Behandlung der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen oder in Kombination mit den für die Prophylaxe und die Behandlung der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen verwendet werden,

wobei anstelle der jeweiligen Autoantigene oder Allergene auch deren Fragmente oder Derivate, sowie die Analoga und deren Fragmente der Autoantigene oder Allergene verwendet werden können, sofern sie jeweils dieselben immunologischen Eigenschaften wie die entsprechenden Gesamtmoleküle aufweisen, und wobei die Bisphosphonsäure oder ihre Derivate und

die Autoantigene oder die Allergene, bzw. deren Fragmente, Derivate oder Analoga gleichzeitig oder nacheinander appliziert werden können.

2. Pharmazeutische Komposition für die Verwendung zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel:



worin

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,

R₁, H, OH, NH₂,

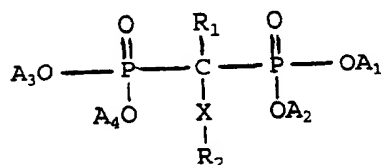
X, das auch weggelassen kann, oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen, mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sein kann,

R₂, H, OH, NH₂, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, oder -SR₃, Cl, und -NR₃R₄ bedeuten, worin

R₃, R₄, die gleich oder verschieden sein können und H, OH, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können bedeuten,

enthält.

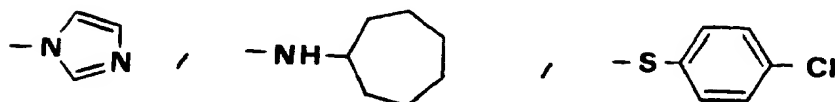
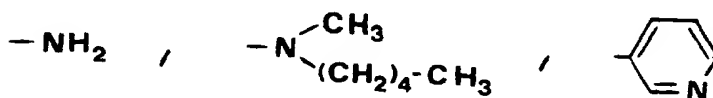
3. Pharmazeutische Komposition für die Verwendung zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel:



worin

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2.

oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten, R_1 , H, OH, X, das auch weggelassen oder $(CH_2)_{1-5}$, Amidino, R_2 ,



bedeuten kann,
enthält.

4. Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten in Kombination mit Autoantigenen oder Allergenen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und Allergien gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Behandlung von

Multipler Sklerose: Myelin Basisches Protein (MBP), weitere Extrakte aus dem Gewebe des Nervensystems,
Rheumatoider Arthritis: Kollagen des Typs I, II oder III,
Hashimoto-Thyreoiditis: Thyreoglobulin,
Myasthenia gravis: Acetylcholinrezeptorprotein,
Lupus erythematoses: DNS,
Diabetes mellitus: Inselzell-Extrakte, Humaninsulin,
Primär-biliäre Zirrhose: Leberextrakte,
Aktiver chronischer Hepatitis: Leberzelleextrakte,
Adrenitis/Addison-Krankheit: Nebennierenrindenextrakte,
Polymyositis: Hautextrakte, Muskelextrakte,
Dermatomyositis: Muskel- und/oder Hautextrakte,
Autoimmunhämolytische Anämie: Extrakte aus Zellen der hämatopoetischen Linie,
Herzmuskel-, Herzhautentzündung: Herzextrakte,
Sklerodemie: Hautextrakte, Hautzelleextrakte,
Uveitis (Phakouveitis, sympathische Ophthalmie): Augenlinsenproteine, S-Antigene, S-Antigengemische,
Pemphigus vulgaris: Hautextrakte,
Pemphigoid: Hautextrakte,
Perniziöse Anämie: Magenextrakte, Parietalzelleextrakte, Intrinsic Faktor,
Autoimmune atrophische Gastritis: Magenextrakte,
Crohn-Krankheit: Darmextrakte, kann auch entfallen,
Colitis ulcerosa Allergien: Darmextrakte oder allergiespezifische Allergene, kann auch entfallen,

verwendet werden.

5. Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und die Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen der Kombinationen in fester Form, als Salben, als Lösungen oder als Sprays angewendet werden.